

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2012 • Том 6 • № 2

**Прогнозирование рака тела матки
у женщин с гиперпластическими
процессами эндометрия
в пременопаузальном возрасте**

Данная интернет-версия статьи была размещена с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

Информацию о репринтах можно получить у редакции. Тел.: +74956495495; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

This article has been downloaded from www.gyn.su. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 IRBIS Publishing House. All right reserved.

АКТИВНЫЙ И НЕАКТИВНЫЙ АДЕНОМИОЗ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Унанян А.Л.¹, Сидорова И.С.¹, Коган Е.А.²

¹ *Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова*

² *Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова*

Резюме: В работе представлены клиничко-морфологические варианты аденомиоза, отражающие клинические особенности течения заболевания, обусловленные закономерными особенностями молекулярно-биологических процессов, вовлеченных в развитие эндометриозной болезни, что предполагает проведение дифференцированного подхода к терапии аденомиоза в зависимости от варианта развития заболевания.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриоз, активный аденомиоз, неактивный аденомиоз.

Аденомиоз является одной из главных проблем современной гинекологии. Частота аденомиоза, по данным разных исследователей, варьирует от 12 до 40% у женщин репродуктивного возраста [1,4,5,6,8,10,11]. Несмотря на значительное число исследований, посвященных аденомиозу, многие вопросы остаются нерешенными [2,3,7,12,13,14].

Перспективным представляется новый подход – изучение аденомиоза на уровне дифференцированных характеристик различных по активности форм заболевания. Клиническая картина аденомиоза характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной симптоматики с прослеживаемой тенденцией к полярности в виде активного и неактивного течения патологического процесса [3,8]. Вместе с тем, причина столь разной клинической активности недостаточно известна, а уточнение формы аденомиоза и темпов его прогрессирования, особенно на начальном этапе, сопряжено со значительными трудностями [5,6]. В то же время их определение позволяет прогнозировать течение заболевания, что влияет на выбор рациональной лечебной тактики [4].

Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изуче-

нии аденомиоза с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных аспектов патогенеза заболевания [1,4,9,10,11].

Изложенное выше свидетельствует о целесообразности углубленного комплексного исследования наиболее часто встречающейся формы генитального эндометриоза – аденомиоза при различной его активности с использованием современных технологий, включая молекулярные.

В настоящее исследование были включены 492 больных аденомиозом, находившиеся на стационарном лечении. Критерием отбора больных явился установленный клинический диагноз аденомиоза. Средний возраст пациенток составил 43,5±3,3 года. В связи с выявленными различиями в клиническом течении, морфологической структуре и особенностях молекулярно-биологических процессов мы использовали термины «активный» и «неактивный» аденомиоз, отражающие степень клинической и (или) морфологической активности эндометриозного процесса.

В зависимости от выраженности основных клинических проявлений, характерных для аденомиоза, обследованные были разделены на две группы: 1-ю составили 344 пациентки с клинически активным аденомиозом, 2-ю – 148 больных с клинически неактивным аденомиозом.

Для определения формы клинической активности оценивали наиболее распространенные клинические проявления аденомиоза – болевой синдром и гипер- и (или) полименорею.

Степень болевого синдрома определяли с помощью предложенной С. Mac Laverty, P. Shaw [13] системы для оценки выраженности болей и дисменореи [1].

Поскольку аденомиоз часто сопровождается маточными кровотечениями, нередко вызывающими анемию, мы различали гипер и (или) полименорею без анемии и с анемией. По степени тяжести выделяли легкую (Hb 90 – 110 г/л), среднюю (Hb 70 – 90 г/л) и тяжелую (Hb < 70 г/л) анемию.

Пациенток с умеренной и сильной болью и (или) с гиперполименореей в сочетании с анемией средней и тяжелой степени относили к 1-й группе (с клинически активным аденомиозом); со слабой болью, отсутствием анемии или гиперполименореей в сочетании с анемией легкой степени – ко 2-й группе (с клинически неактивным аденомиозом).

Основными показаниями для госпитализации больных аденомиозом явились: маточные кровотечения различной интенсивности у 311 (90,4%) пациенток в 1-й и 14 (9,5%) во 2-й группах, подозрение на гиперпластический процесс эндометрия – соответственно у 311 (90,4%) и 14 (9,5%) женщин, аденомиоз в сочетании с растущей миомой матки – у 131 (38,1%) и 26 (17,6%). Экстирпация матки была произведена у 158 (32,1%), надвлагалищная ампутация матки – у 163 (33,1%) больных.

При детальном клиническом анализе выявлены характерные клинико-анамнестические особенности активного (1-я группа) и неактивного (2-я группа) аденомиоза.

Средний возраст пациенток в 1-й группе составил $41,2 \pm 3,9$, во 2-й – $44,5 \pm 3,7$ лет. Анализ длительности заболевания с момента появления первых симптомов до госпитализации позволил выявить, что при активном аденомиозе более чем в половине случаев она составила 1-5 лет, при неактивном – 6-10 лет, т.е. для активного аденомиоза характерны меньшая длительность заболевания и, соответственно, более быстрое прогрессирование патологического процесса.

Жалобы больных на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности отмечались чаще в 1-й группе (соответственно 66,3 и 27,7%). Психологические нарушения выявлялись практически у всех пациенток с активным аденомиозом (98,3%) и у 31,8% обследованных 2-й группы ($p < 0,05$).

Практически все пациентки с активным аденомиозом отмечали прогрессирование интенсивности и длительности болевого синдрома по мере увеличения продолжительности заболевания. Метроррагия выявлялась у 18,3% 1-й и у 10,1% 2-й группы. Тазовые боли, не связанные с менструальным циклом, отмечались чаще при активном аденомиозе (соответственно 10,5 и 2,7%). Для больных 1-й группы было характерно сочетание трех и более клинических симптомов, которые оказались более выраженными, проявлялись раньше и быстро прогрессировали.

При изучении семейного анамнеза установлено, что доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) встречались у близких родственниц в 1-й группе в 43,9% случаев, тогда как во 2-й – значительно реже (20,3%).

В 1-й группе оказались больше, чем во 2-й, частота и выраженность заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарного комплекса (соответственно 75,9 и 46,6%) и сердечно-сосудистой системы (52,3 и 37,8%). Избыточная масса тела (67,2%), сахарный диабет (16,8%) и заболевания щитовидной

железы (16,8%) при активном аденомиозе также встречались чаще ($p < 0,05$), чем во 2-й группе (соответственно 31,8; 8,1 и 10,1%).

Проведенные исследования показали, что аденомиоз чрезвычайно часто (68,5%) сочетается с заболеваниями молочных желез, причем при активной форме заболевания частота и выраженность гормонально-зависимой патологии молочных желез достоверно выше, чем при неактивной (соответственно 82,0 и 37,2%; $p < 0,05$).

Изучение репродуктивного анамнеза не выявило существенной разницы ($p > 0,05$) в количестве беременностей и родов в 1-й (85,5 и 75,3%) и во 2-й (82,4 и 70,3%) группах. Однако количество искусственных (73,0 против 62,2%) и самопроизвольных (16,6 против 4,7%) аборт, а также осложнений после них было выше у больных активным аденомиозом ($p < 0,05$). В целом отмечена высокая частота осложнений течения беременности и родов у больных обеих групп. Бесплодие было диагностировано у 67 (13,6%) пациенток, в том числе первичное – у 21 (4,3%), а вторичное – у 46 (9,4%).

Перенесенные ранее (по данным анамнеза) гиперпластические процессы эндометрия отмечались чаще у пациенток с активным аденомиозом (86,6%). Эндометрит и (или) сальпингоофорит перенесли 85,8% больных 1-й и 54,7% – 2-й группы ($p < 0,05$).

Таким образом, перечисленные факторы создавали предпосылки к развитию у больных патологии эндометрия, в частности – к проникающему росту базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий.

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что отягощенный наследственный и акушерско-гинекологический анамнез, а также неблагоприятный преморбидный фон (различные перенесенные и сопутствующие экстрагенитальные и генитальные заболевания) способствуют нарушению защитных процессов, облегчая внедрение элементов базального слоя слизистой оболочки в мышечную стенку матки. Чем больше выражены указанные патологические состояния, тем меньше защитные процессы способны противостоять инвазивному росту и, соответственно, более выражена клиническая активность аденомиоза. Не случайно у больных активным аденомиозом были более выраженными и встречались чаще различные патологические процессы.

Морфологическая верификация аденомиоза – заключительный и наиболее значимый этап в выявлении заболевания. Гистологически были изучены матка и (или) придатки, удаленные у 321 прооперированных больных, а также эндометрий, в том числе после РДВ матки ($n=388$). При макроскопическом исследовании у пациенток с аденомиозом, подвергшихся гистерэктомии ($n=321$), утолщение задней стенки отмечалось в 64% случаев, передней – в 36%, области дна – в 27%.

У 85 (30,4%) пациенток 1-й группы (морфологическое исследование), подвергшихся гистерэктомии,

установлена узловатая форма заболевания. Диффузная форма внутреннего эндометриоза тела матки (аденомиоз) была верифицирована у 296 (92,2%) женщин: II степени – у 140 (50,0%) больных 1-й и 41 (100%) – 2-й группы, III степени – 115 (41,1%) женщин с активной формой заболевания.

Процессы гипертрофии и гиперплазии миометрия мы отметили во всех случаях внутреннего эндометриоза тела матки. Н.М. Аничков, В.А. Печеникова (2005) морфологической особенностью внутреннего эндометриоза тела матки считают лейомиоматозную перифокальную гиперплазию миометрия, наблюдаемую во всех случаях, независимо от степени распространения аденомиоза и его морфофункциональной характеристики.

При клинически активном аденомиозе чаще стромальный компонент преобладал над железистым (68,9%), при неактивном – железистый компонент над стромой (63,4%).

В результате проведенного исследования были выявлены два типа очагов аденомиоза: очаги аденомиоза с преобладанием цитогенной стромы и различными изменениями эпителия, которые были названы активными, и очаги со слабо выраженной стромой и преобладанием склеротических и дистрофических изменений в эпителии и строме, которые были названы неактивными. Было отмечено преобладание активных либо неактивных форм у одной и той же больной.

Аденомиоз (морфологически верифицированный) в 88,5% случаях сочетался с миомой матки. При этом активный аденомиоз сочетался с клеточной и митотически активной миомой матки в 68,2% случаях, с простым вариантом – в 21,4%, а неактивный – чаще (63,4%) с простой миомой матки, чем с клеточной и митотически активной (17,1%).

Нами отмечена определенная закономерность сочетания аденомиоза различной клинической активности с гиперпластическими процессами эндометрия. В целом полипы выявлены в 10,8% случаях: в 1-й группе – у 11,9%, во 2-й – у 8,1% пациенток. Простая типичная гиперплазия эндометрия достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась при неактивном аденомиозе (у 14,2 и 37,2% больных); сложная (комплексная) гиперплазия без атипии эндометрия – достоверно чаще при активном аденомиозе (соответственно у 45,6 и 10,8% женщин); такая же закономерность отмечена при сложной атипичной гиперплазии (14,8 против 2,0%; $p < 0,05$).

В ходе дальнейшего исследования нами были изучены молекулярно-биологические особенности патогенеза при различных формах клинической активности аденомиоза.

Для иммуногистохимических исследований было отобрано 82 препарата удаленной матки у больных аденомиозом – по 41 из 1-й группы (активный аденомиоз) и из 2-й группы (от всех больных, подвергшихся

гистерэктомии). Стремясь к максимальной однородности сравниваемых групп при отборе препаратов из 1-й группы, учитывали наибольшую их схожесть по возрасту больных, дню менструального цикла, сопутствующим гинекологическим заболеваниям и другим показателям во 2-й группе. У всех 82 пациенток гистологически верифицирована диффузная форма внутреннего эндометриоза тела матки II степени (аденомиоз). Данные анамнеза, клиническая картина и показания к операции у этих пациенток в целом не отличались от таковых в основных группах.

Накопление онкопротеина bcl-2 отмечено как в цитоплазме эпителиальных клеток очагов аденомиоза и желез эндометрия, так и в стромальных клетках, фиброцитах, фибробластах, в эндотелии сосудов. Показатель bcl-2 в очагах аденомиоза преобладал при активной форме заболевания (соответственно $4,8 \pm 1,1$ и $2,6 \pm 0,7$ балла; $p < 0,05$).

Уровень экспрессии bax в очагах активного аденомиоза и в эндометрии составил соответственно $1,2 \pm 0,4$ и $1,3 \pm 0,3$ балла, у пациенток с неактивным аденомиозом – $2,7 \pm 0,8$ и $2,8 \pm 0,6$. Высокая экспрессия bax индуцирует апоптоз и противодействует ингибирующей активности bcl-2.

Показатель ApopDETEK-теста в 1-й группе в очагах аденомиоза и в аутологичном эндометрии был соответственно $0,8 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,1$ балла, во 2-й группе – $3,5 \pm 0,3$ и $3,8 \pm 0,7$. Высокая клеточность цитогенной стромы при активном аденомиозе, на наш взгляд, обусловлена накоплением клеток (вследствие минимального апоптоза) и удлинением их жизни.

У пациенток 1-й группы экспрессия фактора клеточного деления c-myc в участках аденомиоза и аутологичном эндометрии была соответственно $4,5 \pm 1,2$ и $5,1 \pm 1,3$ балла, во 2-й – более низкая ($1,5 \pm 0,2$ и $1,2 \pm 0,3$ балла).

Продукт реакции Ki67 обнаружен в ядрах стромальных, железистых и эпителиальных клеток эндометрия и очагов аденомиоза, фибробластов и макрофагов. В 1-й группе экспрессия Ki-67 в участках аденомиоза составила $11,7 \pm 1,4$, в аутологичном гиперплазированном эндометрии – $11,1 \pm 1,1$, во 2-й – соответственно $3,1 \pm 0,9$ и $2,9 \pm 0,8$ балла. PCNA выявляли в большем количестве, чем Ki67, при сохранении таких же закономерностей распределения и различий в группах.

Итак, данные, полученные при изучении экспрессии bcl-2, bax, ApopDETEK-теста, c-myc, Ki-67 и PCNA, указывают на высокий уровень пролиферации и низкий – апоптоза в очагах аденомиоза и аутологичном эндометрии у больных 1-й группы (по сравнению с неактивным течением эндометриоидного поражения матки; $p < 0,05$).

Особое значение в генезе аденомиоза имеют факторы роста (ФР). EGF (эпидермальный ФР) относится к группе гепаринсвязанных факторов роста. Накопление EGF отмечалось в цитоплазме клеток паренхимы, стромы эндометрия и очагов аденомиоза, он выявлялся также в миометрии, эндотелии сосудов.

Уровень экспрессии EGF в 1-й группе в очагах аденомиоза и аутологичном эндометрии составил соответственно $3,6 \pm 0,4$ и $3,2 \pm 0,5$, во 2-й – $1,2 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ балла. Для EGFR (рецептор к EGF) были характерны такие же особенности распределения и количественные показатели, что и для EGF.

Экспрессия фактора роста фибробластов (FGFb) в очаге аденомиоза у больных 1-й группы оказалась равной $3,1 \pm 0,3$, в аутологичном эндометрии – $3,6 \pm 0,7$, у 2-й группы соответственно $1,1 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0,1$ балла.

PDGF (тромбоцитарный ФР) также относится к группе гепаринсвязанных ФР. Он обнаруживается в цитоплазме паренхиматозных клеток и в эндотелии сосудов. Максимальная экспрессия PDGF отмечена у больных с выраженными кровотечениями; накопление этого фактора происходит в основном в эндотелии сосудистых клеток. Экспрессия PDGF в участках аденомиоза и эндометрии у больных 1-й группы составила соответственно $1,9 \pm 0,2$ и $1,8 \pm 0,3$; 2-й – $0,6 \pm 0,1$ и $0,5 \pm 0,1$ балла.

Накопление IGF (инсулиноподобный ФР 1-го типа) обнаружено в цитоплазме паренхимы, клетках стромы эндометрия и очагов аденомиоза, эндотелии сосудов, миометрия. Уровень экспрессии IGF в очаге аденомиоза и аутологичном эндометрии в 1-й группе составил соответственно $2,1 \pm 0,3$ и $1,9 \pm 0,4$; во 2-й – $0,9 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,1$ балла. В контрольной группе в эндометрии уровень IGF был в пределах $0,3 \pm 0,08$ балла.

Заслуживают внимания полученные нами данные о роли неоангиогенеза в механизме развития аденомиоза. Уровень экспрессии маркера неоангиогенеза CD-34 в очаге аденомиоза и аутологичном эндометрии в 1-й группе составил соответственно $35,6 \pm 2,1$ и $34,9 \pm 1,9$; во 2-й – $8,5 \pm 1,1$ и $7,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

Результаты иммуногистохимических исследований показывают, что при активном аденомиозе имеют место высокая экспрессия ФР и интенсивный неоангиогенез, оказывающие взаимостимулирующее влияние и относящиеся к числу ключевых факторов прогрессирования аденомиоза. Так, известно, что IGF в сочетании с PDGF является потенциальным митогеном для миоцитов и может стимулировать их пролиферацию и гипертрофию. EGF также известен как стимулятор роста и гипертрофии; он играет одну из ключевых ролей в миграции эндотелиальных клеток при неоангиогенезе. IGF и PDGF относятся к группе гепаринсвязанных ФР. Последние связаны с гепаринсульфат-протеогликанами в экстрацеллюлярном матриксе, который и является их резервуаром, что способствует процессам деления и миграции клеток, поэтому в очаге активного аденомиоза гепаринсвязанные ФР также способствуют неоангиогенезу. Вследствие направления кровотока в матке из миометрия в эндометрий туда с током крови попадают ФР. Нами показано, что при активном аденомиозе менометрорагия встречается значительно чаще, чем при неактивном. Повышенная экспрессия IGF и PDGF не только способствует неоангиогенезу в ткани аденомиоза и в

эндометрии, но и создает условия для локальной гипокоагуляции, приводящей к кровотечениям.

Особую роль в процессе инвазии эндометриоидной ткани играют MMPs. Показатели MMP-1 в 1-й группе составили в баллах в очаге аденомиоза: в клетках стромы $4,5 \pm 1,2$, в клетках паренхимы $0,1 \pm 0,01$; в аутологичном эндометрии: в строме $4,5 \pm 1,3$, в эпителии $0,1 \pm 0,01$; во 2-й группе они составили в очаге аденомиоза: в клетках стромы – $2,2 \pm 0,6$, в клетках паренхимы – $0,1 \pm 0,01$; в аутологичном эндометрии: в строме – $2,1 \pm 0,5$, в эпителии – $0,1 \pm 0,01$.

MMP-2 в очагах аденомиоза выявлялась преимущественно в клетках стромы и новообразованных сосудах. Наиболее высокая экспрессия MMP-2 и MMP-7 также отмечена при выраженном ангиогенезе и высокой цитогенности стромы. В контрольной группе в эндометрии экспрессия MMP-2 и MMP-7 отсутствовала. Однако в гиперплазированном эндометрии отмечено усиление экспрессии MMP-2 и MMP-7 в стромальных клетках, наиболее выраженное – в базальном слое. У больных с клинически активным аденомиозом экспрессия MMP-2 и MMP-7 была выше ($p < 0,05$), чем у больных 2-й группы.

MMP-9 обнаруживалась преимущественно в клетках стромы очагов аденомиоза, а также в отдельных случаях в цитоплазме апикальных отделов эпителиальных клеток. Экспрессия MMP-9 у пациенток с клинически активным аденомиозом (соответственно в строме и в эпителии) оказалась такой (в баллах): аденомиоз – $4,1 \pm 1,1$ и $0,1 \pm 0,01$, аутологичный эндометрий – $4,2 \pm 1,1$ и $0,1 \pm 0,01$, при клинически неактивном аденомиозе показатели были следующими (в строме и в эпителии): аденомиоз – $1,9 \pm 0,7$ и $0,1 \pm 0,01$; неизменный эндометрий – $1,8 \pm 0,5$ и $0,1 \pm 0,01$.

TIMP-1 выявлялся как в эпителии, так и в клетках стромы, а также в эндотелии сосудов очагов аденомиоза. В 1-й группе значения экспрессии TIMP-1 (в строме и в эпителии) составили: аденомиоз – $1,2 \pm 0,4$ и $1,6 \pm 0,5$; аутологичный эндометрий – $1,1 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,4$, во 2-й группе (в строме и в эпителии): аденомиоз – $4,1 \pm 0,9$ и $4,9 \pm 1,1$; аутологичный эндометрий – $4,2 \pm 1,2$ и $5,2 \pm 1,3$ балла.

Итак, полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня экспрессии MMP-1, -2, -7, -9 клетками стромы очагов аденомиоза и аутологичного гиперплазированного эндометрия по сравнению с эпителием очагов аденомиоза и неизменным эндометрием в контроле ($p < 0,05$). Кроме того, в строме очагов аденомиоза и гиперплазированного эндометрия установлено понижение уровня TIMP-1 по сравнению с таковым аутологичного эндометрия ($p < 0,05$). Высокая металлопротеазная активность стромальных клеток очагов аденомиоза, продуцирующих коллагеназы и желатиназы, способствует расщеплению экстрацеллюлярного матрикса, собственной пластинки эндометрия и интерстициальной ткани миометрия, что ведет к распространению инвазии стромальных клеток вглубь миометрия (это отчетливо видно

при гистологическом исследовании с использованием серийных срезов).

При клинически активной форме заболевания экспрессия MMPs в строме очагов аденомиоза и аутологичного гиперплазированного эндометрия оказалась выше, а уровень TIMP-1 в тех же тканях ниже, чем при клинически неактивном варианте заболевания ($p < 0,05$).

Одним из важных аспектов иммуногистохимических исследований служат также выявленные более высокие показатели пролиферации и экспрессии ФР в стромальных клетках очагов аденомиоза по сравнению с аналогичными показателями в эпителиальном компоненте у больных аденомиозом.

Ряд авторов [6] указывают, что различная васкуляризация определяет разное состояние стромы, и именно с развитием последней связана функциональная активность. По мнению М.М. Дамирова (2002), инвазия при аденомиозе обусловлена своеобразной гистологической агрессивностью стромы, что связано с преобладанием ядерной субстанции над волокнистой.

Получены убедительные данные, подтверждающие патогенетическую общность между очагом аденомиоза и аутологичным гиперплазированным эндометрием. При анализе иммуногистохимических показателей обнаружена высокая положительная корреляция между степенью экспрессии в исследуемых тканях bcl-2 (0,83), bax (0,85), c-мус (0,86), AporDETEK-теста (0,91), Ki67 (0,86), PCNA (0,92), EGF (0,89), EGFR (0,89), PDGF (0,92), IGF (0,87), CD-34 (0,94), MMP-1 (0,92); MMP-2 (0,91); MMP-7 (0,85); MMP-9 (0,88) и TIMP-1 (0,93).

Кроме того, общность указанных тканей подтверждается частым сочетанием аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия, на основании чего предложена новая концепция возникновения и прогрессирования аденомиоза. Суть концепции заключается в том, что источником аденомиоза служат клетки гиперплазированного эндометрия, которые, согласно учению об апоптозе, биологически нецелесообразны, т.е. низкий уровень апоптоза, высокая инвазивная, ангиогенная и пролиферативная активность продлевают жизнь эктопированных клеток гиперплазированного эндометрия, формирующих в дальнейшем очаги аденомиоза.

По мнению многих авторов, гиперпластический процесс в эндометрии является фактором риска развития гиперпластических изменений в других тканях матки, что нам удалось доказать на основании выявления общности молекулярно-биологических показателей в указанных тканях [5,10].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что клиническая выраженность аденомиоза обусловлена функциональной активностью эндометриодных гетеротопий, а та, в свою очередь, – интенсивностью процессов инвазии, пролиферации, неоангиогенеза и высокой экспрессией ФР. В.А. Бурлев [3] также утверждает, что, говоря об активности эндометриод-

ной гетеротопии, следует подразумевать его пролиферативную и ангиогенную активность, т.е. наличие определенного потенциала к развитию.

Наши исследования показали, что форма клинической активности аденомиоза является, по сути, генетически детерминированной программой роста и развития эктопического и аутопического эндометрия, обусловленной экспрессией генов, вовлеченных в генез заболевания. В этом аспекте заслуживает внимания мнение К. Scheppe [14], считающего, что морфофункциональная активность эндометриоза обусловлена изначально заложенной генетической информацией.

Таким образом, разные по клинической активности варианты аденомиоза характеризуются не только различными морфологическими проявлениями, но и особенностями нарушения процессов пролиферации, апоптоза, инвазии, неоангиогенеза, а также функционирования внеклеточного матрикса и экспрессии ФР в стромальных и эпителиальных клетках очагов аденомиоза, что и обуславливает различия в механизмах их роста, развития, а также клинических проявлениях. Все перечисленное означает, что клиническая активность при аденомиозе зависит прежде всего от особенностей молекулярно-биологических процессов, вовлеченных в механизм возникновения и развития заболевания, что и обосновывает целесообразность выделения клинко-морфологических вариантов развития – активный и неактивный аденомиоз для дифференцированного, патогенетически обоснованного подхода к терапии.

Итак, выделение клинко-морфологической формы аденомиоза является принципиально важным для определения тактики лечения больных. Активный аденомиоз, как правило, является показанием для оперативного лечения, в то время как выявление неактивного аденомиоза подразумевает проведение консервативной терапии, основу которой составляет гормональная коррекция.

По общепризнанному мнению, гормональная терапия аденомиоза подразумевает включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, действие которых направлено на подавление факторов стимуляции роста и развития патологических имплантатов [1,6]. Основным принципом медикаментозной терапии с применением любого гормонального агента является подавление секреции эстрадиола яичниками. *Основной гормональной терапией является применение прогестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и эстроген-гестагенов препаратов, содержащих гестагены последнего поколения.*

Проведение своевременной консервативной терапии неактивного аденомиоза тормозит возможное прогрессирование его в активную форму и позволяет реализовать органосберегающую тактику, что чрезвычайно важно, так как аденомиоз – заболевание женщин репродуктивного возраста, заинтересованных не только в менструальной, но и в генеративной функции.

Литература:

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н., Эндометриозы. М.: Медицина. Изд. 2-е. 2006; 416.
2. Аничков Н.М., Печеникова В.А. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки. Архив патологии. 2005; 67 (3): 31-34.
3. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2003; (2): 42-47.
4. Давыдов А.И., Стрижаков М.А., Орлов О.Н. Клиническая экспрессия лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2004; 4 (2): 40-46.
5. Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: Биомед-Пресс. 2004. 320 с.
6. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: Гэотар-Мед. 2002. 104 с.
7. Кондриков Н.И. Концепция метапластического происхождения. Акушерство и гинекология. 1999; 4: 10-13.
8. Куценко И.И. Морфологическая диагностика различных по активности форм эндометриоза матки с применением количественных методов. Арх. патологии. 1997; 59 (5): 36-39.
9. Пальцев М.А., Северин Е.С., Иванов А.А. Патологическая анатомия и молекулярная диагностика. Архив патологии. 2006; 4: 3-8.
10. Савицкий Г.А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). СПб.: ЭлБИ-СПб. 2002; 170 с.
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина. 1996; 330 с.
12. Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Посисеева Л.В., Верясов В.Н., Ванько Л.В. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 137 (6): 646 с.
13. MacLavery C.M., Shaw R.W. Pelvic pain and endometriosis; in Shaw RW (ed): Endometriosis. Oxford, Blackwell Science. 1995; p 112-146.
14. Schweppe K.W. VI World Congress on Endometriosis. 1998; p. 76.

ACTIVE AND INACTIVE ADENOMIOSIS: CLINICOMORPHOLOGIC VARIABLES OF DEVELOPMENT AND DIFFERENTIAL APPROACH TO TREATMENT

Unanyan A.L.¹, Sidorova I.S.¹, Kogan E.A.²

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov

Abstract: This paper presents the clinical and morphological variants of adenomyosis, reflecting the clinical features of disease caused by regular features of molecular-biological processes involved in the development of endometriosis disease, which implies a differentiated approach to the treatment of adenomyosis, depending on the variant of the disease.

Key words: adenomyosis, endometriosis, adenomyosis, active adenomyosis, inactive adenomyosis.